مجله علوم پزشکی رازی دوره ۲۸، شماره ۹، آذر ۱۴۰۰ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله پژوهشی

میزان سطح RNA سرمی ژن ۲ Stanniocalcin در بیماران مبتلا به سرطان معده

سید سعید حسینی اصل: استادیار، گروه ژنتیک و پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اردبیل، اردبیل، ایران

ایرج فیضی: دانشیار، گروه جراحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اردبیل، اردبیل، ایران

علیرضا ابهری: استادیار، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده علوم پزشکی سراب، سراب، ایران

امیراحمد عرب زاده: استادیار، گروه جراحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اردبیل، اردبیل، ایران (* نویسنده مسئول)

amir_medico@Yahoo.com

چکیده

زمینه و هدف: سرطان به ترتیب در کشورهای توسعه یافته و درحال توسعه اولین و دومین عامل مرگ می‌باشد. روش‌های تهاجمی میکروسکوپی و اندوسکوپی بطور روتین برای غربالگری سرطان معده مناسب نمی باشد، بنابراین نیاز به بیومارکرهایی با توانایی تشخیص سریع، ساده و با حساسیت بالا در مراحل اولیه سرطان ، به شدت احساس می‌شود. هورمون استانیوکلسین در تنظیم کلسیم و فسفر بدن نقش داشته و علاوه بر آن در تمایز سلول های نورون، رگزایی، ترمیم زخم ها، باروری و تکامل جنین و سرطان نیز نقش دارد. این مطالعه با هدف بررسی میزان بیان ژن استانیوکلسین ۲ (STC2) در سرم بیماران مبتلا به سرطان معده انجام گرفت.

روش کار: این مطالعه مورد شاهدی بر روی نمونه‌های مربوط به ۵۰ بیمار مبتلا به سرطان معده (مورد) و ۵۰ فرد سالم (کنترل) انجام گرفت. نمونه خون محیطی از بیماران مبتلا به سرطان معده و نیز افراد داوطلب به عنوان گروه کنترل در لوله‌های حاوی ماده ضد انعقادیEDTA جمع‌آوری و بلافاصله تحت جداسازی سرم قرار گرفتند. پس از طی مراحل سانتریفوژ RNA سرمی استخراج و بعد از سنتز cDNA، با روش Taq Man و Real- time PCR و با استفاده از پرایمرها و پروب‌های اختصاصی، سطح RNA سرمی ژن STC2 اندازه گیری گردید. سپس نتایج ارزیابی‌های سرمی و اطلاعات کلینیکوپاتولوژیکی بیماران و گروه کنترل بهمراه اطلاعات حاصل از بررسی پرونده‌های بیماران و یافته‌های دموگرافیک و جداول تنظیمی و نمودارهای مربوطه جمع آوری شد. برای آنالیز اطلاعات توصیفی از نرم افزار SPSS22 استفاده شد.

یافته‌ها: طبق نتایج حاصل از مطالعه، بیان بالای ژن STC2 در گروه مورد ۲۶ مورد (۵۲ درصد) و در گروه کنترل ۸ مورد (۱۶ درصد) بود. اگرچه ارتباط معنی داری بین بیان بالای ژن STC2 و ابتلا به سرطان گاستریک وجود داشت (p= ۰/۰۰۰۱) اما ارتباط معنی داری بین جنسیت بیماران و بیان بالای ژن STC2 وجود نداشت (P = ۰/۷۳). با این وجود سن ۳۲ درصد بیماران بیشتر از ۶۵ سال بود و ارتباط معنی داری بین سن بیماران و بیان بالای ژن STC2 وجود داشت (P = ۰/۰۳۱). اگرچه ارتباط معنی داری بین محل آناتومیک سرطان و نیز ساب تایپ‌های سرطان و بیان بالای ژن STC2 وجود نداشت اما بین میزان تمایز یافتن سرطان و بیان بالای ژن STC2 ارتباط معنی داری وجود داشت (P ≤۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: STC2 می تواند به عنوان بیومارکر جهت تعیین مرز و حاشیه های تومور مورد استفاده قرار گیرد .آنالیز بیان ژن STC2 در طول عمل جراحی می تواند در کاهش خطای جراحی در برداشتن تومور و افزایش موفقیت جراحی برای پاکسازی تومور مورد استفاده قرار گیرد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

کلیدواژه‌ها

سرطان معده،

ژن استانیوکلسین ۲،

RNA سرمی،

Real-time PCR،

بیومارکر

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۶/۲۶

تاریخ چاپ: ۱۴۰۰/۰۹/۲۶

شیوه استناد به این مقاله:

Hosseini Asl SS, Feizi I, Abhari A, Arabzadeh AA. Serum RNA level of Stanniocalcin-2 gene in patients with gastric cancer. Razi J Med Sci. 2021;28(9):196-203.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-12-27]

Razi Journal of Medical Sciences. 2021;28(9):196-203. http://rjms.iums.ac.ir

Original Article

Serum RNA level of Stanniocalcin-2 gene in patients with gastric cancer

Seyed Saeed Hosseini Asl: Assistant Professor, Department of Genetics and Pathology, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran
Iraj Feizi: Associate Professor, Department of Surgery, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran
Alireza Abhari: Assistant Professor, Department of Laboratory sciences, Sarab Faculty of Medical Sciences, Sarab, Iran
AmirAhmad Arabzadeh: Assistant Professor, Department of Surgery, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran (* Corresponding author) amir_medico@Yahoo.com

Abstract

Background & Aims: Cancer is the leading cause of death in developed and developing countries, respectively. Microscopic and endoscopic invasive procedures are not routinely suitable for screening gastric cancer, so the need for biomarkers with the ability to detect quickly, easily, and with high sensitivity in the early stages of cancer is strongly felt. This study aimed to evaluate the expression of the Stanniocalcin 2 (STC2) gene in the serum of patients with gastric cancer. Although the incidence of gastric cancer in the world, especially in developed countries such as the United States has decreased in recent decades (1), in Iran the incidence is increasing and this increase is particularly significant in western Iran (2). According to the latest research conducted in 1988 in Iran, the rate of gastric cancer is 9.3 percent and the third most common cancer in the country in the total number of women and men (2). According to research, Ardabil province has the highest incidence of cancer in Iran and the highest incidence of gastric cancer (49.1 cases per 100,000 in men and 25.4 cases per 100,000 in women), which is almost seven times higher than in southern parts of Iran and twice Is higher than the global average (3). Gastric cancer is a multifactorial disease and has a multi-stage process, including cancer-causing factors that can be attributed to multiple infectious, environmental, genetic, and epigenetic factors on genes that suppress and repair tumors, nutrition, lifestyle, age, and race Pointed out (4). In more than half of the advanced cases in people with this disease, no symptoms are observed and it is diagnosed when it has entered the advanced stage, and unfortunately, many of these people die after a short time. The fast and timely disease can increase the 5-year survival rate of infected people up to 60% (5).
Methods: Peripheral blood samples were collected from patients with primary gastric cancer as well as volunteers in tubes containing EDTA anticoagulants. Samples were immediately isolated from serum. Total RNA was extracted from the serum of control and patient samples. The cDNA was then synthesized using the Omniscript Reverse Transcriptase enzyme produced by the German company Qiagen and from a pattern string. The concentration and quality of RNA extracted were measured by adsorption intensity (OD) readings by a spectrophotometer (Nanodrop). SPSS 22 software was used for data analysis and due to the lack of normal distribution of data, Spearman correlation coefficient and Mann-Whitney U test and Kruskal-Wallis tests were used for analysis. Levels less than 0.05 were considered significant.

Keywords
Gastric cancer,
Stanniocalcin2 gene,
Serum RNA,
Real time PCR,
Biomarker

Received: 17/09/2021
Published: 17/12/2021

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-12-27]

Results: There was no significant relationship between patients' sex and high expression of the STC2 gene (P = 0.73). The age of 32% of patients was more than 65 years. There was a significant relationship between patients' age and high expression of the STC2 gene (P = 0.031).
Most tissue samples were moderate in differentiating cancer (21 cases, 42%). There was no significant relationship between cancer differentiation and high expression of the STC2 gene (P = 0.34). Most patients (18 patients, 36% of them) were in the T3 stage. There was a significant relationship between TNM classification of cancer and high expression of the STC2 gene (P = 0.001). A study entitled clinical significance of stanniocalcin2 expression as a predictor of tumor progression in gastric cancer was conducted in 2013 by Origami et al. In this study, a quantitative PCR test was used to evaluate the expression of STC2 mRNA in 4 gastric cancer cells and the blood samples of 93 patients with gastric cancer and 22 healthy volunteers. They concluded that the number of STC2 mRNA transcripts in gastric cancer cells and the blood of patients with gastric cancer was higher than that of healthy volunteer blood (P = 0.0002 and P = 0.01). STC2 gene expression was positive in 43 patients (46.2%) out of 93 patients with gastric cancer and its expression was significantly related to age, depth of tumor attack, lymph node metastasis, stage invasion and venous (P = 0.023, P = 0.045, P = 0.035, P = 0.007 and P = 0.027). The 5-year survival rate in patients with STC2 expression was significantly lower compared to patients without STC2 expression (P = 0.014). Our results suggest that STC2 by monitoring CTC in patients with gastric cancer can be a useful molecular blood marker for predicting tumor progression (17). The above study is also in line with our study.
A study entitled clinical-pathological significance of stanniocalcin2 gene expression in colorectal cancer was conducted in 2017 by Ita et al. In this study, the expression of STC2 and clinical pathology were examined in 139 colorectal cancer specimens using PCR. They concluded that STC2 was more pronounced in colorectal cancer cells than in normal colorectal epithelial cells. The most common anatomical site was gastric trunk cancer and intestinal subtype was seen in most cases. Increased expression of STC2 was observed in 26 patients with gastric cancer (52%) and the control group 8 cases (16%). There was a significant association between high STC2 gene expression and gastric cancer. The present study failed to show a relationship between age, sex, tumor differentiation, anatomical location of gastric cancer, cancer subtypes, and increased STC2 expression. But it showed that there was a significant relationship between the frequency of cases with increased STC2 expression and age over 65 years and TNM classification of cancer.
Conclusion: Our results showed that STC2 in patients with gastric cancer could be a useful molecular blood marker for predicting tumor progression.

Conflicts of interest: None
Funding: Ardabil University of Medical Sciences

Cite this article as:

Hosseini Asl SS, Feizi I, Abhari A, Arabzadeh AA. Serum RNA level of Stanniocalcin-2 gene in patients with gastric cancer. Razi J Med Sci. 2021;28(9):196-203.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-12-27]

مقدمه

با اینکه میزان بروز سرطان معده در دنیا، بویژه در کشورهای توسعه یافته مانند آمریکا در دهه‌های اخیر کاهش یافته است (۱)، درایران میزان بروز آن در حال افزایش بوده واین افزایش به ویژه در غرب ایران قابل توجه می‌باشد (۲). بر اساس آخرین تحقیقات انجام شده درسال ۸۸ درایران، میزان سرطان معده ۹/۳ درصدهزار و سومین سرطان شایع در کشور در مجموع زنان و مردان گزارش شده است (۲). طبق تحقیقات انجام یافته استان اردبیل بیشترین میزان بروز سرطان درایران و بالاترین میزان بروز سرطان معده (۴۹/۱ مورد در ۱۰۰۰۰۰ در مردان و ۲۵/۴ مورد در ۱۰۰۰۰۰ در زنان) را دارد که‌این میزان تقریباً هفت برابر بیشتر از نقاط جنوبی ایران و دو برابر بیشتر از میانگین جهانی است (۳).

سرطان معده یک بیماری چند عاملی بوده و فرآیند بروز چند مرحله‌ای دارد، از جمله عوامل‌ایجاد کننده سرطان می‌توان به عوامل عفونی، محیطی، ژنتیکی و اپی ژنتیکی متعدد، تغذیه، سبک زندگی، سن و نژاد اشاره کرد (۴). در بیش از نیمی از حالات پیشرفته در افراد مبتلا به‌این بیماری، هیچ علامتی مشاهده نمی شود و هنگامی تشخیص داده می‌شود که وارد مرحله پیشرفته شده است و متاسفانه بسیاری ازاین افراد پس از مدت کوتاهی جان خود را از دست می‌دهند.این درحالی است که تشخیص سریع و به موقع‌این بیماری می‌تواند میزان بقای ۵ ساله افراد مبتلا را تا ۶۰ درصد افزایش دهد (۵). روش‌های میکروسکوپی و اندوسکوپی که امروزه برای تشخیص سرطان معده استفاده می‌شوند روش‌های تهاجمی محسوب می‌شوند که‌این روش‌ها برای غربالگری روتین مناسب نمی باشند، بنابراین نیاز به بیومارکرهایی که توانایی تشخیص به طور سریع، ساده و با حساسیت بالا و در مراحل اولیه را داشته باشند، به شدت احساس می‌شود (۶).

استانیوکلسین (STC) هورمون‌های گلیکوپروتئینی هستند که نام آن‌ها از ماده‌ای با بافت غضروفی که در غده اندوکرینی کلیه ماهی وجود دارد، انتخاب شده است. STC، با داشتن خاصیت ضد کلسیمی از ورود یون‌های کلسیم در بافت هدف جلوگیری می‌کند(۷). افزایش بیان STC ها به طور گسترده در سرطان‌هایی مانند کلیه، قلب، پانکراس و طحال یافت می‌شوند (۸). اتولوگ انسانی‌این ژن در انسان بنام Stanniocalcin-1 شناخته می‌شود که در سلول‌های نامیرا که از بارزترین ویژگی‌های سلول‌های سرطانی است، شناسایی شده است. پارالوگ ژن Stanniocalcin یعنی Stanniocalcin-2 بوسیله جستجوی سکانس مرتبط در پایگاه داده EST (Expressed) Sequence Tag شناسایی شده است. اگر چه STC 2 و STC 1 بطور هم زمان باهم بیان نمی شود اما هردو در انواع مختلفی از بافتها شامل غدد اندوکرینی و ارگانهای حساس به هورمون بیان می‌شوند به نظر می‌رسد تخمدان‌ها بیشترین مقدار بیان STC را در طول حاملگی و لاکتوسیون داشته باشد (۹). همچنین STC1 در اپیتلیوم مجرای پستان یافت می‌شود. درسال‌های اخیر شواهدی موجود است که نشان می‌دهد بیان STCدر انواع مختلفی از سرطان‌ها در انسان دچار تغییر می‌شود. آنالیز میکروواری cDNA نشان می‌دهد که STC1 در کارسینومای هپاتوسلولار اولیه افزایش می‌یابد (۱۰). همچنین STC1 در سلولهای سرطانی تخمدان نسبت به سلول‌های اپیتلیال سالم کاهش می‌یابد. در یک مطالعه anonymous cDNA fragment نشان می‌دهد که STC1 در cell line سلولهای سرطانی پستان کاهش می‌یابد. اگر چه STC 2 و STC 1 هر دو در سرطان پستان ER مثبت بیان می‌شوند. امروزه تلاش‌هایی برای استفاده کاربردی از بیان STC1و STC2 در تشخیص و طبقه بندی سرطان پستان انجام می‌شود (۱۱). نقش STC1 به عنوان فاکتور پیش آگهی دهنده در بسیاری از سرطان ها از جمله سرطان معده مورد مطالعه قرار گرفته است(۱۲). از این رو مطالعه حاضر با هدف بررسی میزان بیان ژن STC2 در سرم بیماران مبتلا به سرطان معده انجام گرفت.

روش کار

این مطالعه از نوع مطالعه مورد شاهدی (Case-control) می‌باشد که در مراکز آموزشی و درمانی امام خمینی (ره) و فاطمی شهرستان اردبیل از فروردین سال ۹۶ به مدت یک سال انجام شد. این طرح در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اردبیل با کد IR-ARUMS.REC.1396.233 مورد تایید قرار گرفته است. حجم نمونه دراین مطالعه، ۵۰ بیمار مبتلا به سرطان معده مراجعه کننده به بیمارستان فاطمی و امام خمینی (ره) اردبیل که بر اساس معیارهای پاتولوژی تشخیص قطعی داده شده و تحت عمل جراحی قرار

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-12-27]

جدول ۱- توالی پرایمرها و اندازه محصول در Real time PCR

نام ژن	توالی پرایمر ها	اندازه محصول (bp)
STC2	Forward, 5′-GACTTGCTGCTGCACGAAC-3′ probe, 5′-FAM-ACGTGGACCTCGTGAACTTGCTG-TAM RA-1-3′ Reverse, 5′-TGCTCACACTGAACCTGCAC-3′	107
GAPDH	Forward, 5′-GGGTGTGAACCATGAGAAGT-3′ probe, 5′-FAM-CAGCAATGCCTCCTGCACCACCAA-TA MRA-1-3′ Reverse, 5′-GACTGTGGTCATGAGTCCT-3′	136

گرفته بودند، بعنوان گروه بیمار و ۵۰ نفر افراد سالم و فاقد پیشینه خانوادگی ابتلا به سرطان، بعنوان گروه کنترل وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه عبارتند از: تمام بیماران مبتلا به سرطان معده که توسط آزمایشگاه آسیب شناسی مورد تأیید بودند و در این بیمارستانها تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند، بیمار جهت انجام مطالعه رضایت آگاهانه بدهد. بیماران با سابقه شیمی درمانی یا رادیوتراپی، وجود همزمان بدخیمی‌های دیگر و لنفوم از مطالعه خارج شدند. نمونه خون محیطی از بیماران مبتلا به سرطان معده اولیه و نیز افراد داوطلب در لوله‌های حاوی ماده ضد انعقادی EDTA جمع‌آوری گردیدند. نمونه‌ها بلافاصله تحت جداسازی سرم قرار گرفتند. برای جداسازی سرم پس از صرف فرصت لازم جهت لخته شدن خون جمع آوری شده، نمونه را به مدت ۱۰ دقیقه در سرعت ۱۰۰۰×g سانتریفوژ کرده، سپس سرم جدا شده به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۲ درجه سانتیگراد و سرعت ۳۵۰۰×g سانتریفوژ شد تا سلول‌های موجود در آن رسوب نمایند. سرم رویی جهت اطمینان از عدم وجود سلول در آن از فیلتر ۰/۲µm رد و نگهداری شد. برای استخراج RNA از نمونه‌های سرم از محلول Trizol LS (*Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA*, USA) استفاده شد.

روش Real-time PCR: از سرم نمونه‌های کنترل و بیمار RNA تام استخراج شد. سپس سنتز cDNA با استفاده از آنزیم Omniscript Reverse Transcriptase محصول شرکت Qiagen آلمان و از روی رشته الگو انجام پذیرفت. غلظت و کیفیت RNA استخراج شده توسط خوانش شدت جذب (OD) توسط دستگاه اسپکتروفتومتر(Nanodrop) اندازه گیری شد. روش PCR کمی یا Real-time PCR مبتنی بر پرایمرها و پروبهای TaqMan روشی بسیار اختصاصی به منظور انجام شمارش تعداد نسخ RNA یا DNA موجود در یک نمونه است(۱۳) (جدول ۱). پروب‌های TaqMan، پروبهای هیدرولیزی می‌باشند که به منظور افزایش اختصاصیت PCR کمی طراحی می‌شوند. mRNA گلیسر آلدهید۳ فسفات دهیدروژناز (GAPDH) به عنوان ژن مرجع مورد استفاده قرار گرفت. با احتساب میانگین مقادیر CT مربوط به ژن‌های مورد نظر و تفاوت آنها میزان ΔΔCT را به دست آوردیم.

روش‌های آماری: سطح RNA سرمی ژن STC2 اندازه گیری گردید، سپس نتایج ارزیابی‌های سرمی به همراه اطلاعات کلینیکوپاتولوژیکی بیماران و گروه کنترل با استفاده از چک لیست‌های پرشده توسط نمونه‌های مورد مطالعه به دست آمد. با مقایسه میان deltaCT بدست امده از بیماران و داوطلبین سالم، نتایج با استفاده از روشهای آماری t-Test و Fisher exact test مورد بررسی و تجزیه و تحلیل قرار گرفت. بعد از جمع آوری اطلاعات حاصل از بررسی پرونده‌های بیماران و یافته‌های دموگرافیک و تنظیم جداول و نمودارهای مربوطه، برای آنالیز اطلاعات توصیفی از شاخص‌های مرکزی (میانگین، میانه و...) و شاخص‌های پراکندگی (انحراف معیار، واریانس و...) استفاده شد. برای آنالیز اطلاعات از نرم افزار SPSS 22 استفاده شد و بدلیل عدم توزیع نرمال داده‌ها از ضریب همبستگی Spearman و از آزمون‌های Mann-Whitney U test و Kruskal-Wallis جهت تجزیه و تحلیل استفاده شد. سطح کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی شدند.

یافته‌ها

۳۱ نفر (۶۲ درصد) از گروه بیمار مذکر و ۱۹ نفر (۳۸ درصد) از گروه بیمار مونث بودند. ۲۹ نفر (۵۸ درصد) از گروه کنترل مذکر و ۲۱ نفر (۴۲ درصد) از گروه کنترل مونث بودند. میانگین سنی بیماران مبتلا به سرطان گاستریک ۱۱/۰۶±۶۱/۲۴ سال با دامنه سنی ۲۸-۷۲ سال و میانگین سنی افراد سالم (گروه کنترل) ۱۲/۳۷

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-12-27]

± ۵۹/۴۴ سال با دامنه سنی ۳۶-۷۴ سال بود. ۱۶ نفر (۳۲ درصد) از نمونه ها بیشتر از ۶۵ سال و ۳۴ نفر (۶۸ درصد) کمتر از ۶۵ سال داشتند. طبق نتایج حاصل از مطالعه، بیان بالای ژن STC2 در گروه بیمار ۲۶ بیمار (۵۲ درصد) و در گروه کنترل ۸ بیمار (۱۶ درصد) بود. اگرچه ارتباط معنی داری بین بیان بالای ژن STC2 و ابتلا به سرطان گاستریک وجود داشت (p= ۰/۰۰۰۱) اما ارتباط معنی داری بین جنسیت بیماران و بیان بالای ژن STC2 وجود نداشت (P = ۰/۷۳). با این وجود سن ۳۲ درصد بیماران بیشتر از ۶۵ سال بود و ارتباط معنی داری بین سن بیماران و بیان بالای ژن STC2 وجود داشت (P =۰/۰۳۱). جدول ۲ نشان می‌دهد شایع ترین محل آناتومیک سرطان معده در تنه معده بود (۵۶ درصد). جدول ۳ نشان می‌دهد ارتباط معنی داری بین محل آناتومیک سرطان و بیان بالای ژن STC2 وجود نداشت (P= ۰/۳۶). جدول ۴ نشان می‌دهد که بیان بالای STC2 در آدنوکارسینوم از نوع منتشر ۱۲(۴۶/۱۶ در صد) و در آدنوکارسینوم از نوع روده‌ای ۱۴(۵۳/۸۴ درصد) بود. ارتباط معنی داری بین ساب تایپ‌های سرطان و بیان بالای ژن STC2 وجود نداشت (P = ۰/۶۱). جدول ۵ ارتباط بین میزان تمایز یافتن سرطان با بیان بالای STC2 را نشان می‌دهد. بین میزان تمایز یافتن سرطان و بیان بالای ژن STC2 ارتباط معنی داری وجود دارد (P = ۰/۳۴).

بحث و نتیجه‌گیری

طبق نتایج حاصل از مطالعه، بیان بالای ژن STC2 در گروه بیمار ۲۶ مورد (۵۲ درصد) و در گروه کنترل ۸ مورد (۱۶ درصد) بود. ارتباط معنی داری بین بیان بالای ژن STC2 و ابتلا به سرطان معده وجود داشت (P=۰/۰۰۰۱). در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۴ توسط فنگ و همکاران انجام شد ۸۳ بیمار مبتلا به سرطان معده که تحت درمان با رزکسیون رادیکال بودند، وارد این مطالعه شدند. ایمونوهیستوشیمی برای تشخیص پروتئین STC در بافت‌های تومور و بافت‌های طبیعی مجاور استفاده شد. سطح سرمی STC توسط آنزیم وابسته به ایمونوسوربنت (ELISA) تعیین شد منحنی ویژگی عامل گیرنده (ROC) برای توصیف ویژگی و حساسیت تشخیصی ساخته شد. آنها به‌این نتیجه رسیدند که هر دو بیان پروتئین STC1 و STC2 در بافت‌های سرطان معده نسبت به بافت طبیعی

جدول ۲- توزیع فراوانی محل آناتومیک سرطان

محل ضایعه	فراوانی	
	فراوانی	درصد
کاردیا	۲۲	۴۴
تنه معده	۳۸	۵۶
آنتروم	۲۳	۴۶
منتشر	۱۷	۳۴
مجموع	۵۰	۱۰۰

جدول ۳- ارتباط فراوانی محل آناتومیک سرطان با بیان بالای STC2

محل ضایعه	بیان بالای STC2		P-value
	فراوانی	درصد	۰/۳۶
کاردیا	۶	۲۳/۰۷	
تنه معده	۱۰	۳۸/۴۶	
آنتروم	۷	۲۶/۹۴	
منتشر	۳	۱۱/۵۳	
مجموع	۲۶	۱۰۰	

جدول ٤- ارتباط فراوانی ساب تایپ‌های سرطان با بیان بالای STC2

ساب تایپ	بیان بالای STC2		P-value
	فراوانی	درصد	۰/۶۱
روده‌ای	۱۴	۵۳/۸۴	
منتشر	۱۲	۴۶/۱۶	
مجموع	۲۶	۱۰۰	

جدول ۵- ارتباط فراوانی تمایز یافتن سرطان با بیان بالای STC2

تمایز	بیان بالای STC2		P-value
	فراوانی	درصد	۰/۳۴
خوب	۹	۳۴/۶۱	
متوسط	۱۲	۴۶/۱۵	
ضعیف	۵	۱۹/۲۳	
مجموع	۲۶	۱۰۰	

افزایش یافت (۱۴). مطالعه ما نیز همسو و هم‌جهت با مطالعه فوق می‌باشد.

در مطالعه دیگری در سال ۲۰۱۳ در ژاپن روی نمونه‌های خون محیطی بیماران مبتلا به سرطان معده قبل از عمل جراحی، بیماران با عود مجدد و گروه کنترل، رابطه معناداری بین بیان mRNA ژن‌های مختلف از جمله ژن STC2 یافت گردیده است (۱۳). در مطالعه ما، بیان بالای ژن STC2 در گروه بیمار ۲۶ مورد (۵۲ درصد) و در گروه کنترل ۸ مورد (۱۶ درصد) بود. ارتباط معنی داری بین بیان بالای ژن STC2 و

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-12-27]

ابتلا به سرطان گاستریک وجود داشت (P=۰/۰۰۰۱). علاوه براین سطح بالا و متوسط پروتئین STC1 به طور معنی‌داری در ارتباط با متاستاز لنفاوی و شانس کم بقای بیمار (۳ سال) بود. علاوه براین، بیان STC1 و STC2 سرم در بیماران مبتلا به GC بسیار بالاتر از بیماران مبتلا به بیماری خوش خیم معده بود که در ۷-۱۰ روز پس از عمل کاهش یافت. حساسیت پروتئین STC سرم نیز نسبت به CEA و CA19-9 برتر بود. STC1 و STC2 سرم ممکن است به عنوان بیومارکرهای امیدوارکننده تومور برای تشخیص و پیش آگهی سرطان معده عمل کنند (۱۴).

اکثر نمونه‌های بافتی از نظر تمایز یافتن سرطان متوسط بودند (۲۱ مورد، ۴۲ درصد). ارتباط معنی داری بین تمایز یافتن سرطان و بیان بالای ژن STC2 وجود نداشت (P = ۰/۳۴). بیشتر بیماران (۱۸ نفر، ۳۶ درصد آنان) در مرحله T3 بودند. ارتباط معنی داری بین تقسیم بندی TNM سرطان و بیان بالای ژن STC2 وجود داشت (P = ۰/۰۰۱). TNM مخفف تومور (T)، غده (N)، متاستاز (M) است که پزشکان برای تعیین مرحله سرطان به این سه عامل توجه می کنند. مطالعه‌ای تحت عنوان بررسی اهمیت بالینی بیان stanniocalcin2 به عنوان پیش بینی کننده پیشرفت تومور در سرطان معده در سال ۲۰۱۳ توسط آریگامی و همکاران انجام شد. دراین مطالعه، برای ارزیابی بیان mRNA STC2 در ۴ سلول سرطانی معده و در نمونه‌های خون ۹۳ بیمار مبتلا به سرطان معده و ۲۲ داوطلب سالم، از آزمون کمی PCR استفاده شد. آنها به این نتیجه رسیدند که تعداد نسخه‌های mRNA STC2 در سلول‌های سرطانی معده و در خون از بیماران مبتلا به سرطان معده بیشتر از خون‌های داوطلب سالم بود (p= ۰/۰۲ و p= ۰/۰۱). بیان ژن STC2 در ۴۳ بیمار (۴۶/۲٪) از ۹۳ بیمار مبتلا به سرطان معده مثبت بود و بیان آن با سن، عمق حمله تومور، متاستاز گره لنفاوی، تهاجم مرحله و وریدی رابطه معنی داری (p=۰/۰۲۳، p=۰/۰۴۵ ، p= ۰/۰۳۵، p=۰/۰۰۷ و p=۰/۰۲۷). میزان بقا ۵ ساله در بیماران با بیان STC2 در مقایسه با بیماران بدون بیان STC2 به طور معنی داری کمتر بود (p= ۰/۰۱۴) (۱۳). نتایج ما نشان می‌دهد که STC2 با نظارت بر CTC در بیماران مبتلا به سرطان معده می‌تواند بیومارکر مولکولی مفید برای پیش بینی پیشرفت تومور باشد. مطالعه فوق نیز همسو و هم‌جهت با مطالعه ما می‌باشد.

در مطالعه ما ارتباط معنی داری بین جنسیت بیماران و بیان بالای ژن STC2 وجود نداشت (P =۰/۷۳). همچنین سن ۳۲ درصد بیماران بیشتر از ۶۵ سال بود و ارتباط معنی داری بین سن بیماران و بیان بالای ژن STC2 وجود داشت (P = ۰/۰۳۱). مطالعه‌ای تحت عنوان بررسی اهمیت کلینیکوپاتولوژیک بیان ژن STC2 در سرطان کولورکتال در سال ۲۰۰۹ توسط ایتا و همکاران انجام شد. دراین مطالعه، بیان STC2 و کلینیکوپاتولوژی در ۱۳۹ نمونه سرطان کولورکتال با استفاده از PCR مورد بررسی قرار گرفت. آنها به‌این نتیجه رسیدند که STC2 در سلول‌های سرطانی کولورکتال نسبت به سلول‌های اپیتلیال طبیعی کولورکتال بیان بیشتری داشت. بیان ژن STC2 در بافت سرطانی در ۱۲۴ بیماراز ۱۳۹ بیمار (P <۰/۰۱) بیشتر از بافت اپیتلیال طبیعی کولورکتال بود. ارتباط معنی داری بین تومور با بیان بالای STC2 و فراوانی متاستاز غدد لنفاوی، تهاجم لنفاوی، عمق تومور، اندازه تومور و طبقه بندی AJCC را نشان داد (P <۰/۰۱). همچنین بیماران با بیان بالا STC2 نیز به طور قابل توجهی پروگنوز بدتر و میزان زنده ماندن کلی کمتری نسبت به کسانی که با بیان کم STC2 بودند را نشان داد (P <۰/۰۱) (۱). علاوه براین، ژن STC2 به نظر می‌رسد با پیشرفت سرطان کولورکتال همراه است و ممکن است شاخص پیش آگهی خوبی برای سرطان کولورکتال باشد (۱۵). مطالعه فوق نیز همسو و هم‌جهت با مطالعه ما می‌باشد. شایع‌ترین محل آناتومیک سرطان معده در تنه معده بود (۵۶ درصد). ارتباط معنی داری بین محل ضایعه آناتومیک سرطان و بیان بالای ژن STC2 وجود نداشت (P = ۰/۳۶). ۲۲ عدد از نمونه‌ها (۴۴ درصد) مبتلا به آدنوکارسینوم از نوع منتشر بود و بیان STC2 در ۱۲ بیمار (۴۶/۱۶ درصد) آنها بالا بود. ارتباط معنی داری بین ساب تایپ‌های سرطان و بیان بالای ژن STC2 وجود نداشت (P = ۰/۶۱).

شایع‌ترین محل آناتومیک سرطان تنه معده بود و ساب تایپ روده ای در بیشتر موارد دیده شد. افزایش بیان STC2 در ۲۶ مورد از بیماران مبتلا به موارد سرطان معده (۵۲ درصد) و در گروه کنترل ۸ مورد (۱۶ درصد) مشاهده شد. ارتباط معنی داری بین بیان بالای ژن STC2 و ابتلا به سرطان گاستریک وجود

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-12-27]

داشت. مطالعه حاضر نتوانست بین سن، جنس، تمایز یافتن تومور، محل آناتومیک سرطان معده، ساب تایپ‌های سرطان و افزایش بیان STC2 ارتباطی نشان دهد؛ اما نشان داد که ارتباط معنی داری بین فراوانی موارد با افزایش بیان STC2 و سن بالای ۶۵ سال و تقسیم بندی TNM سرطان وجود داشت. نتایج ما نشان داد که STC2 درخون بیماران مبتلا به سرطان معده می‌تواند بیومارکر مولکولی مفیدی برای پیش بینی پیشرفت تومور باشد.

تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل که این مقاله دستاورد طرح مورد حمایت آنها می باشد صمیمانه تشکر و قدردانی می نمایند.

References

1. Ieta K, Tanaka F, Yokobori T, Kita Y, Haraguchi N, Mimori K, et al. Clinicopathological significance of stanniocalcin 2 gene expression in colorectal cancer. Int J Cancer. 2009;125(4):926-31.
2. Wang YY, Li L, Zhao ZS, Wang HJ. Clinical utility of measuring expression levels of KAP1, TIMP1 and STC2 in peripheral blood of patients with gastric cancer. World J Surg Oncol. 2013;11(1):1-8.
3. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. Cancer J Clin. 2010;60(5):277-300.
4. Volland S, Kugler W, Schweigerer L, Wilting J, Becker J. Stanniocalcin 2 promotes invasion and is associated with metastatic stages in neuroblastoma. Int J Cancer. 2009;125(9):2049-57.
5. Yeung B ,Law A, Wong CK. Evolution and roles of stanniocalcin. Mol Cell Endocrinol. 2012;349(2):272-80.
6. Lee PN. Epidemiological evidence relating snus to health–an updated review based on recent publications. Harm Reduct J. 2013;10(1):1-7.
7. Joshi AD. New insights into physiological and pathophysiological functions of stanniocalcin 2. Front Endocrinol. 2020;11:172.
8. Fujiwara Y, Sugita Y, Nakamori S, Miyamoto A, Shiozaki K, Nagano H, et al. Assessment of Stanniocalcin-1 mRNA as a molecular marker for micrometastases of various human cancers. Int J Oncol. 2000;16(4):799-1603.
9. Liu G, Yang G, Chang B, Mercado-Uribe I, Huang M, Zheng J, et al. Stanniocalcin 1 and ovarian tumorigenesis. J Natl Cancer Instit. 2010;102(11):812-27.
10. Leung CC, Wong CK. Effects of STC1 overexpression on tumorigenicity and metabolism of hepatocellular carcinoma. Oncotarget. 2018;9(6):6852.
11. Chen F, Zhang Z, Pu F. Role of stanniocalcin-1 in breast cancer. Oncol Lett. 2019;18(4):3946-53.
12. Wang Y, Qi Z, Zhou M, Yang W, Hu R, Li G, et al. Stanniocalcin-1 promotes cell proliferation, chemoresistance and metastasis in hypoxic gastric cancer cells via Bcl-2. Oncol Rep. 2019;41(3):1998-2008.
13. Arigami T, Uenosono Y, Ishigami S, Yanagita S, Hagihara T, Haraguchi N, et al. Clinical significance of stanniocalcin 2 expression as a predictor of tumor progression in gastric cancer. Oncol Rep. 2013;30(6):2838-44.
14. Fang Z, Tian Z, Luo K ,Song H, Yi J. Clinical significance of stanniocalcin expression in tissue and serum of gastric cancer patients. Chin J Cancer Res. 2014;26(5):602.
15. Zhang C, Chen S, Ma X, Yang Q, Su F, Shu X, et al. Upregulation of STC2 in colorectal cancer and its clinicopathological significance. OncoTargets Ther. 2019;12:1249.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-12-27]